



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2011

---

## Hypothyreose beim Hund - (zu) oft diagnostiziert?

Boretti, F S

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-60560>

Conference or Workshop Item

Originally published at:

Boretti, F S (2011). Hypothyreose beim Hund - (zu) oft diagnostiziert? In: 42. Jahresversammlung der SVK, Interlaken, Switzerland, 19 May 2011 - 21 May 2011, ?-?.

## **Hypothyreose beim Hund – (zu) oft diagnostiziert?**

42. Jahresversammlung der SVK  
Interlaken, Mai 2011

**Dr. med. vet. Felicitas Boretti, Dipl. ACVIM und ECVIM-Ca**

Klinik für Kleintiermedizin,  
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich  
Direktion Prof. Dr. C. Reusch

### ***Aetiologische Aspekte / Hintergrund***

Die Hypothyreose ist eine der häufigsten, wenn nicht die häufigste Endokrinopathie des Hundes. Gleichzeitig dürfte sie aber auch zu den meist überdiagnostizierten Erkrankungen des Hundes zählen.

In über 95% der Fälle mit erworbener Hypothyreose handelt es sich um die primäre Form, wobei die wichtigsten Formen die lymphozytäre Thyreoiditis und die idiopathische Atrophie sind. Erstgenannte kann im weitesten Sinn mit der Hashimoto-Thyreoiditis des Menschen verglichen werden. Es handelt sich um eine immunvermittelte Entzündung, bei der es durch den Entzündungsprozess zur Zerstörung der Thyreoidea-follikel und schliesslich zu deren Ersatz durch Bindegewebe kommt. Der Verlauf ist langsam progredient und es kann Monate bis Jahre dauern, bis mehr als 75% des Schilddrüsengewebes zerstört ist und es zu klinischen Symptomen kommt. Histologisch ist die Erkrankung charakterisiert durch diffuse oder multifokale Infiltration von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Parallel dazu sind in der Zirkulation Autoantikörper gegen Thyroidea-Antigene wie Thyreoglobulin, T4 und T3 nachweisbar. Im Gegensatz zum Mensch, haben Antikörper gegen TPO bei Hunden mit Thyreoiditis wenig bis keine Bedeutung.

Über die Mechanismen, die zur Auslösung einer immunvermittelten Entzündung führen ist beim Hund nur wenig bekannt. Bei Hunden die eine Hypothyreose entwickeln, scheint es zu einem Verlust der Selbsttoleranz in Lymphozyten (CD4+ T-Zellen) gegenüber Thyreoglobulin zu kommen, allerdings ist unklar, ob dies die Folge oder der Grund für die Erkrankung ist. Aufgrund des gehäuften Vorkommens bei bestimmten Rassen und bestimmten Abstammungen innerhalb einzelner Rassen spielen mit Sicherheit genetische Faktoren eine Rolle. Diese Annahme wird unterstützt durch die unterschiedliche Häufigkeit von Schilddrüsen-Autoantikörpern in verschiedenen Rassen. Im Unterschied zum Mensch hat das Geschlecht jedoch keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Erkrankung.

Die idiopathische Atrophie hingegen ist gekennzeichnet durch eine Degeneration der Follikelzellen und Ersatz des normalen Schilddrüsenparenchyms durch Binde- und Fettgewebe. Möglicherweise handelt es sich um eine eigenständige degenerative Erkrankung der Follikelzellen, deren Ursache nicht bekannt ist; es wird jedoch auch vermutet, dass es sich zumindest in einem Teil der Fälle um das Endstadium einer lymphozytären Thyreoiditis handelt. Autoantikörper sind bei der idiopathischen Atrophie nicht (mehr) nachweisbar.

### ***Klinische Symptome und labordiagnostische Befunde***

#### **Klinische Symptome**

Da Schilddrüsenhormone multiple metabolische Prozesse des Körpers regulieren, bewirkt ein Mangel ein komplexes Muster von pathophysiologischen Veränderungen.

Das klinische Erscheinungsbild des hypothyreoten Hundes ist entsprechend vielfältig und keineswegs pathognomonisch. Im Vordergrund stehen Apathie, Bewegungsunlust, Gewichtszunahme und v.a. auch Haut- und Haarkleidveränderungen, wie beispielsweise Alopezie oder Seborrhoe. Als typisch gilt ein Myxoedem am Kopf. Ebenfalls beschrieben sind verschiedene neurologische Störungen, wie generalisierte neuromuskuläre Schwäche, Monoparese, peripheres Vestibulärsyndrom, Larynxparalyse, Megaösophagus, Enzephalopathie, Myxoedemkoma, epileptiforme Anfälle, Reizbarkeit und Aggressivität.

### **Hämatologie und Blutchemie**

Mehr als die Hälfte aller hypothyreoten Hunde zeigen eine meist normochrome, normozytäre, nicht-regenerative Anämie, die in i.d.R. mild bis mittelgradig ist. In mehr als 80 % der Fälle sind Hypercholesterinämien zu beobachten, die mild oder aber sehr ausgeprägt, mit Erhöhungen um das 6- bis 8-fache der oberen Referenzwertgrenze, sein können. Beim Hund ist die Hypothyreose die Erkrankung, die zu den höchsten Cholesterinkonzentrationen führt. Etwas weniger häufig kann gleichzeitig auch die Serum- Triglyzeridkonzentration erhöht sein. Weitere Veränderungen sind erhöhte Fruktosamin-, Leberenzym- (ALP, ALT, AST) und Kreatinkinase-Konzentrationen.

### **Spezifische Schilddrüsenfunktionstests**

Die klinischen Symptome und die hämatologischen und blutchemischen Veränderungen führen in der Regel zu einer Verdachtsdiagnose; die Diagnosesicherung erfordert dann die Durchführung spezieller Hormonuntersuchungen.

### **Totales (Gesamt) Thyroxin, T4**

Das T4 ist sicher der am häufigsten bestimmte Parameter zur Evaluation der Schilddrüsenfunktion beim Hund, dies nicht zuletzt, da er einfach und relativ billig messbar ist und von einigen Labors bereits standardmässig, ohne Verlangen des Tierarztes bei älteren Hunden bei blutchemischen Untersuchungen mitbestimmt wird. Über 95% der hypothyreoten Hunde haben tatsächlich ein tiefes T4, d.h. die Sensitivität ist sehr hoch. Problematisch ist allerdings, dass praktisch jede andere Erkrankung ebenfalls zu erniedrigten T4 Spiegeln führen kann, ohne dass eine Hypothyreose vorliegt. Dies ist ein Phänomen, das auch beim Hund, wenn auch nicht gleich gut charakterisiert wie beim Menschen, als „Euthyroid Sick Syndrome“ bekannt ist. Hinzu kommen andere Ursachen, die zu einem tiefen Wert führen können, wie Fluktuationen, Abfall im Alter und bei bestimmten Rassen (z.B. Greyhounds, Whippets, Sloughis), sowie der negative Einfluss von Medikamenten unter anderem Glukokortikoide, nicht-steroidale Antiphlogistika, Sulfonamide und Phenobarbital. Die Spezifität ist demzufolge sehr tief und liegt bei lediglich ca. 70%. Daher ist die alleinige Bestimmung des T4-Spiegels, insbesondere als „Routineparameter“ bei älteren Hunden ohne Symptome, als unsinnig zu erachten.

Bei einem kleinen Teil der hypothyreoten Hunde ist das T4 nicht erniedrigt. Mögliche Ursache dafür kann eine beginnende Hypothyreose sein, bei der die Hunde noch normale oder allenfalls tief-normale Werte haben. Zum anderen kann es bei Tieren mit immunvermittelter Thyreoiditis zur Entwicklung von T4-Autoantikörpern kommen, die dazu führen, dass durch eine in-vitro Interferenz die T4-Spiegel entweder falsch normal oder sogar falsch erhöht sind. Letzteres dürfte diagnostisch nicht von grosser Bedeutung sein, da die Symptome einer Hyperthyreose fehlen. Problematisch sind jedoch Fälle, in denen die T4-Autoantikörper lediglich zu einem Anstieg in den

Normalbereich führen. Bei solchen Tieren könnte das Vorliegen einer Hypothyreose übersehen werden.

### **Freies T4 (fT4)**

Das freie T4 ist die biologisch aktive Fraktion des T4 und gibt somit eigentlich einen genaueren Eindruck der Schilddrüsenfunktion wieder. Beim Hund macht es weniger als 0.1% des T4 aus. Das fT4 ist zwar weniger beeinflusst von nicht-thyroidalen Erkrankungen und Medikamenten als das T4, jedoch können grundsätzlich beide Faktoren zu tiefen fT4-Werten führen, ohne dass eine Hypothyreose vorliegen muss. Ausserdem wurde gezeigt, dass auch gesunde Hunde tiefe fT4-Spiegel (Spezifität eines tiefen fT4 ca. 93%) und umgekehrt hypothyreote Tiere ein normales fT4 haben können (Sensitivität eines tiefen fT4 zwischen 80 und 98%). Hinzu kommt, dass fT4-Messungen nur dann zuverlässig sind, wenn sie mittels des Gleichgewichtsdialyse-Verfahrens bestimmt worden sind. Seine Durchführung ist aufwändig und wird daher nur von wenigen Labors und i.d.R. nur auf spezielle Anfrage durchgeführt. Mehrheitlich erfolgt die Messung mittels sog. analoger Verfahren, welche für den Mensch optimiert sind, jedoch für den Hund nicht funktionieren.

Die Hauptindikation für eine Bestimmung des fT4 an unserer Klinik, ist bei Hunden mit Hypothyreoseverdacht und normalem bzw. erhöhtem T4, d.h. Tiere, bei denen wir den Verdacht auf das Vorliegen von T4- Autoantikörpern haben. Im Unterschied zur Messung des T4 wird diejenige des fT4 durch Autoantikörper nicht beeinflusst.

### **Triiodthyronin, T3**

Im Normalfall produziert die Schilddrüse bevorzugt T4, das bei Bedarf zu T3 umgewandelt wird. Bei beginnender Insuffizienz der Schilddrüse wird jedoch vermehrt das wesentlich potentere T3 produziert. Die Bestimmung dieses Parameters, gerade bei beginnender Hypothyreose, könnte daher zu einer Fehleinschätzung der Schilddrüsenfunktion und somit zu einer Fehldiagnose führen. Hinzu kommt, dass ein Grossteil der hypothyreoten Hunde Autoantikörper gegen T3 aufweisen, die aufgrund einer in-vitro Interferenz zu falsch hohen oder tiefen Werten und somit ebenfalls zu einer Fehleinschätzung führen könnten. Einzig bei windhundartigen Rassen kann die T3 Bestimmung unter Umständen sinnvoll sein, da für diesen Parameter, im Gegensatz zum T4, die gleichen Referenzwertbereiche gelten, wie bei anderen Hunderassen.

### **Canines / endogenes TSH (cTSH)**

Seit etwas mehr als 10 Jahren gehört die Bestimmung des endogenen TSHs auch beim Hund zur Routinediagnostik einer Hypothyreose. Allerdings wurden die Erwartungen, die in Anlehnung an die Humanmedizin an den Parameter gestellt worden waren, in der Veterinärmedizin bei weitem nicht erfüllt. Je nach Studie haben bis zu 40% der hypothyreoten Hunde ein TSH, das nicht erhöht ist, was eine extrem schlechte Sensitivität des Parameters zur Folge hat.

Eine mögliche Erklärung für den ausbleibenden Anstieg des cTSH ist, dass die Häufigkeit der Hypothyreose durch TSH-Mangel bisher stark unterschätzt wurde, und dass diese Tiere nicht unter einer primären sondern unter einer sekundären Hypothyreose leiden. Weitere Möglichkeiten für niedrige cTSH-Werte sind zusätzlich vorliegende nicht-thyreoidale Erkrankungen oder auch physiologische cTSH-Fluktuationen. Diskutiert wird auch, dass ein länger dauernder hypothyreoter Zustand zu einer Erschöpfung der Hypophyse führt.

Wir gehen jedoch von einer anderen Erklärung aus: Da es sich beim TSH um ein Glykoproteinhormon handelt, kann es unterschiedliche Glykosylierungsmuster

aufweisen und somit in verschiedenen Isomeren im Blut vorkommen. Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass sich TSH-Isomere im Serum von hypothyreoten deutlich von subklinisch-hypothyreoten und euthyreoten Patienten unterscheiden. Dieser Unterschied kann so gross sein, dass das TSH nicht von allen monoklonalen Antikörpern, die in den Tests verwendet werden, erkannt wird und es dadurch zu falsch tiefen TSH-Werten kommt. Aufgrund eigener Untersuchungen haben wir Hinweise, dass auch beim Hund unterschiedliche TSH Isomere vorkommen.

Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Assays kann das TSH in der Veterinärmedizin nicht als zuverlässiger Parameter und sicher nicht als Screening-Test erachtet werden.

## **Dynamische Schilddrüsenfunktionstests**

### **TSH-Stimulationstest**

Der TSH-Stimulationstest gilt beim Hund als akkurater Test und wird von einigen Autoren nach wie vor als Goldstandard betrachtet. Das Prinzip des Tests beruht auf der Verabreichung von exogenem TSH (meist intravenös) und der Bestimmung der T4 Konzentration vor und 6 Stunden nach der Stimulation. Durch das Ausmass des T4 Anstiegs kann die Reservekapazität der Schilddrüse abgeschätzt und so eine Aussage über die hormonelle Aktivität gemacht werden.

Früher wurde für den Test aus Hypophysen aufgereinigtes bovines TSH (bTSH) verwendet. Seit der Einführung von rekombinantem humanem TSH (rhTSH; Thyrogen®, Genzyme GmbH, Baar, Schweiz) in der Humanmedizin, ist das bTSH als pharmakologisches Produkt nicht mehr auf dem Markt, was auch zu einer Umstellung auf das neue Produkt in der Veterinärmedizin geführt hat. Aufgrund der grossen Ähnlichkeit des TSH zwischen den verschiedenen Spezies, war eine Stimulation mit rhTSH beim Hund zu erwarten. Wir und andere konnten zeigen, dass der Test sehr gut mit dem humanen Präparat durchgeführt werden kann, die Tiere die Substanz sehr gut vertragen und dass bei gesunden Hunden ähnliche Stimulationsresultate zu erwarten sind, wie bei der Verwendung des bTSH. Da die Kosten des rhTSH-Produktes sehr hoch sind, wird die Substanz gemäss Packungsbeilage aufgelöst, anschliessend jedoch aliquotiert und in fertig aufgezogenen Spritzen bis zum Gebrauch bei -20° C gelagert. Dadurch lässt sich der Preis in einem für den Hundebesitzer tolerierbaren Mass halten. Ursprünglich haben wir um Kosten zu sparen für den Test nur 75ug rhTSH eingesetzt; allerdings kam es dabei v.a. bei euthyreot-kranken Hunden und solchen die Medikamente erhalten hatten, zu Stimulationsresultaten im Graubereich. Durch die Verwendung der doppelten Dosis (150ug) konnte dieser supprimierende Effekt zumindest teilweise reduziert werden. Daher empfehlen wir trotz höherer Kosten, die grössere rhTSH Menge einzusetzen. Ein kostengünstigeres, jedoch chemisches bTSH ist nach wie vor kommerziell erhältlich (Thyrotropes Hormon, Sigma-Aldrich). Von dessen Einsatz muss jedoch strikt abgeraten werden: bereits vor Jahren wurden zwei Todesfälle nach der Verabreichung dieses bTSH in der Schweiz publiziert. In einer neueren Untersuchung konnten wir nun zeigen, dass dieses Produkt ausser bTSH nicht nur eine Reihe anderer Proteine enthält (andere hypophysäre Hormone, bovines Albumin, u.a.) sondern auch stark endotoxin-haltig ist. Somit kann die Anwendung dieses Produkts nicht nur bei wiederholtem, sondern schon beim ersten Mal zu schweren Nebenwirkungen bis hin zum Tod führen.

### **TRH-Stimulationstest**

Beim TRH-Stimulationstest wird analog zum TSH-Stimulationstest TRH (Thyroliberin 200®, Merck AG, Dietikon, Schweiz) intravenös appliziert und vor sowie

4 Stunden nach der Verabreichung die Serum-T4 Konzentration bestimmt. Aus verschiedenen Gründen ist der Test allerdings problematisch: zum einen sind nach der Applikation von TRH im Vergleich zum TSH bedeutend mehr Nebenwirkungen wie Speicheln, Hecheln, Unruhe und Erbrechen zu beobachten; zum anderen kommt es bei einem Grossteil der gesunden Hunde nach der Gabe von exogenem TRH nur zu einem geringen Anstieg des T4, was zu einer sehr schlechten Spezifität führt. Um Fehldiagnosen zu vermeiden sollte dieser Test daher beim Hund nicht verwendet werden. Da das Thyroliberin<sup>®</sup> aber kostengünstiger und einfacher zu erhalten ist als das Thyrogen<sup>®</sup>, wird dieser Test leider dennoch immer wieder in der Praxis eingesetzt.

### **Bedeutung von Schilddrüsen-Autoantikörpern**

Die Bildung von Thyreoglobulin- Autoantikörpern ist ein typisches Merkmal der lymphozytären Thyreoiditis. Ein Teil dieser Autoantikörper reagiert zusätzlich gegen T3 und T4, was wie bereits oben erwähnt, zu einer in vitro Interferenz führen kann.

Der Nachweis von Schilddrüsen-Autoantikörpern erlaubt jedoch keinen Rückschluss auf die Schilddrüsenfunktion. Zum einen kommen sie durchschnittlich nur bei ca. 50% der hypothyreoten Hunde vor, zum anderen können sie auch bei gesunden, euthyreoten Hunden nachgewiesen werden. Die Bedeutung von Thyreoglobulin-Autoantikörpern liegt am ehesten darin, dass das Vorhandensein bei Hunden mit bestätigter Hypothyreose einen Rückschluss auf eine immunvermittelte Entstehung zulässt. Ob die Bestimmung von Thyreoglobulin-Autoantikörpern bei euthyreoten Hunden als Marker für eine beginnende Hypothyreose herangezogen werden kann, ist Gegenstand grosser Diskussionen. Bisher liegen nur wenige Verlaufsuntersuchungen vor. Es scheint jedoch so, dass ein gewisser Anteil (ca. 15%) der Hunde im Verlauf der Zeit Auto-Antikörper-negativ wird und euthyreot bleibt; ein ähnlicher Anteil (ca. 12%) entwickelt innerhalb von 12-18 Monaten eine Hypothyreose. Wie gross der Prozentsatz tatsächlich ist, müssen weitere Verlaufsuntersuchungen an einer grossen Zahl von Hunden, die über einen längeren Zeitraum verfolgt wurden, erst noch zeigen.

Die Tatsache, dass bei einer Reihe von Hunden mit Hypothyreose keine Antikörper nachweisbar sind, legt nahe, dass dieser Parameter nicht zur Diagnosesicherung herangezogen werden kann und somit für den Praktiker nicht hilfreich ist.

Der Nachweis von T4-Autoantikörpern ist sinnvoll bei Hunden, bei denen man einen hohen Verdacht auf eine Hypothyreose hat, die jedoch normale oder hohe T4-Spiegel aufweisen (s.o.).

### **Bildgebende Verfahren in der Schilddrüsendiagnostik**

#### **Ultraschall**

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung ist seit einiger Zeit zunehmend beliebter in der Veterinärmedizin und wird längst nicht mehr nur zur Abklärung einer zervikalen Masse eingesetzt. Sie stellt eine relativ einfache zusätzliche Untersuchungsmethode dar, da es in der Regel keiner Sedation oder Narkose bedarf, die Kosten und der Aufwand verglichen mit der Szintigraphie niedrig sind und die Schilddrüse beim Hund leicht zugänglich ist. Allerdings ist für ihre Darstellung ein hochfrequenter Schallkopf (mindestens 10 MHz) notwendig und die Untersuchung bedarf einiger Erfahrung, um nicht nur schwergradige Veränderungen zu erkennen.

Die normale Schilddrüse stellt sich als eine gut abgrenzbare, homogene Struktur dar, die von einer hyperechogenen Kapsel umgeben ist. Verglichen mit der umliegenden Muskulatur erscheint ihr Parenchym hyperechogen und ihre Grösse korreliert mit der Grösse des Hundes. Im Gegensatz zum Menschen besteht die Schilddrüse beim

Hund aus zwei voneinander getrennten Lappen. Jeder Lappen weist im Transversalschnitt eine mehr oder weniger dreieckige Form auf und erscheint im Longitudinalschnitt spindelförmig mit einem abgerundeten cranialen und einem langgezogenen caudalen Pol.

Die Schilddrüse eines hypothyreoten Hundes zeigt im Vergleich mit der Umgebungsmuskulatur ein inhomogenes und hypoechogenes Parenchym, ist insgesamt kleiner und unregelmässig abgegrenzt und erscheint im Transversalschnitt rundlicher. Werden Grösse und Echogenität der Schilddrüse kombiniert beurteilt, kann für die Diagnose einer Hypothyreose eine Sensitivität von 98% erreicht werden, jedoch mit einer gleichzeitigen Spezifität von nur 77%. Die Sonographie kann daher in gewissen Fällen hilfreich sein, um hypothyreote von Euthyreot-kranken Hunden zu unterscheiden. Zu beachten ist aber auch, dass die Variabilität, v.a. der Beurteilung der Grösse, zwischen verschiedenen Untersuchern sehr hoch ist und es daher, wie bereits erwähnt, einiger Erfahrung bedarf, damit es nicht zu Fehleinschätzungen kommt.

### **Szintigraphie**

Aufgrund der beschränkten Verfügbarkeit und des grossen Aufwands (Narkose), der mit einer szintigraphischen Untersuchung verbunden ist, hatte diese Technik bisher keine grosse Bedeutung in der Diagnose der caninen Hypothyreose. Daher ist auch der Kenntnisstand diesbezüglich nur gering. Die Resultate einer neueren Studie, in der versucht wurde mittels Szintigraphie Hunde mit nicht-thyreoidaler Erkrankung und erniedrigtem T4 von solchen mit primärer Hypothyreose zu unterscheiden scheinen jedoch viel versprechend. Aufgrund der Ausscheidungsproblematik wird für die Szintigraphie der Schilddrüse praktisch ausschliesslich Pertechnetat ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) eingesetzt. Bei Hunden mit primärer Hypothyreose ist entweder eine fehlende oder verglichen mit der Aufnahme in die Speicheldrüse, eine reduzierte Aufnahme und somit ein Verhältnis von Schilddrüse zu Speicheldrüse von kleiner als 1:1 zu beobachten. Die Schilddrüse kann auch insgesamt kleiner erscheinen. In der oben erwähnten Arbeit unterschieden sich die Anreicherungen der Hunde mit nicht-thyreoidaler Erkrankung deutlich von denen mit Hypothyreose. Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten mittels labordiagnostischen Tests die Diagnose zu sichern, ist es denkbar, dass die szintigraphische Untersuchung bei Hunden mit Hypothyreose-Verdacht zukünftig an Bedeutung gewinnen wird. Allerdings muss noch untersucht werden, ob das Verfahren tatsächlich geeignet ist, um bei Hunden mit fraglichen Testresultaten zu einer eindeutigen Diagnose zu kommen.

### **Referenzen:**

Können auf Anfrage beim Autor bezogen werden